

**Universitätsspital Zürich
Institut für Naturheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. R. Saller
Bereich I: Prof. Dr. med. E. Battegay
Departement für Innere Medizin**

Arbeit unter Leitung von Dr. med. J. Melzer und Prof. Dr. med. R. Saller

**Systematische Übersichtsarbeit:
Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit des
phytotherapeutischen Kombinationspräparats PADMA 28**

**INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich**

**vorgelegt von
Marcel Beat Rösli
von St. Urban**

**Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Saller
Zürich 2009**

ZUSAMMENFASSUNG.....	3
1. EINLEITUNG.....	4
1.1. Ein Kombinationspräparat.....	4
1.2. Aspekte zur Geschichte von Padma 28.....	8
1.3. Allgemeines zur Tibetischen Medizin.....	8
1.4. Aspekte der Evidence-Based Medicine.....	10
2. METHODIK.....	12
2.1. Suchstrategie.....	12
2.2. Suchprotokoll.....	13
3. RESULTATE.....	16
3.1. Übersicht.....	16
3.2. Padma 28 bei Claudicatio intermittens.....	17
3.3. Padma 28 bei weiteren vaskulären Erkrankungen.....	22
3.4. Padma 28 bei Fettstoffwechselstörungen.....	25
3.5. Padma 28 bei infektiösen und immunologischen Erkrankungen...	27
4. DISKUSSION.....	33
5. LITERATURVERZEICHNIS.....	36
6. VERDANKUNGEN.....	39
7. CURRICULUM VITAE.....	40

Zusammenfassung

Hintergrund: Padma 28 ist ein phytotherapeutisches Kombinationspräparat, das auf einer Rezeptur aus der Tibetischen Medizin beruht. In der Schweiz ist das Präparat zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen zugelassen. Neben diesem Anwendungsbereich finden sich jedoch weitere Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Padma 28 auch unter anderen Indikationen untersuchen. **Fragestellung:** Welche Wirksamkeit und Sicherheit zeigt Padma 28 in klinischen Studien und unter welcher Indikation? **Material und Methode:** Systematischer Review mit Literatursuche in elektronischen Datenbanken jeweils von deren Beginn bis im Frühjahr 2007, sowie im Literaturkatalog des Instituts für Naturheilkunde USZ und der Padma AG mit den Suchbegriffen: “Padma” und “28”. **Ergebnisse:** Es fanden sich 30 Arbeiten (29 publizierte, 1 unpublizierte) mit Daten aus insgesamt 31 klinischen Studien und 1 Metaanalyse. 9 Arbeiten sowie die Metaanalyse untersuchen die Wirksamkeit bei der Claudicatio intermittens im Rahmen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) im Stadium II nach Fontaine. Die Metaanalyse zeigt eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der maximalen Gehstrecke um mehr als 100 m bei knapp einem Fünftel der Patienten. Das Sicherheitsprofil wird als vorteilhaft bewertet. 6 Arbeiten untersuchen weitere Erkrankungen aus dem atherosklerotischen Formenkreis (ischämischer Hirnschlag, intellektuelle Beeinträchtigung infolge Atherosklerose, Angina pectoris, PAVK im Stadium III und IV nach Fontaine). 2 Arbeiten befassen sich mit Dyslipidämien. 14 Studien befassen sich mit infektiösen und immunologischen Erkrankungen (chronisch rezidivierende Infekte bei Kindern, chronisch aktive Hepatitis B, Zahnpulpitiden, Duodenalulkus, Multiple Sklerose, juvenile chronische Arthritis, HIV im Stadium Pre-AIDS). Zusammen liefern diese Studien Hinweise für eine immuno-modulatorische Wirkung von Padma 28. **Interpretation:** Die beobachteten Effekte unter verschiedener Indikation, zusammen mit der belegbaren Wirksamkeit im Bereich der multifaktoriell bedingten Gefässerkrankung PAVK, lassen für Padma 28 ein Wirkungsmechanismus nach Art einer Multi-Target Therapie mit antioxidativen und immunomodulatorischen Eigenschaften vermuten.

1. Einleitung

1.1. Ein Kombinationspräparat

Das Arzneimittel Padma 28 (Sanskrit = Lotusblüte) ist eine Zubereitung aus 20 verschiedenen getrockneten und vermahlenden Arzneidroge (Tab. 1), sowie dem Mineral Calciumsulfat und dem ätherischen Öl Kampfer [1]. Das Medikament ist in der Schweiz seit 1977 registriert und besitzt die Zulassung für die Behandlung von Durchblutungsstörungen mit Symptomen wie Kribbeln, Ameisenlaufen, Schwere- und Spannungsgefühl in den Beinen und Armen, Einschlafen von Händen und Füßen und Wadenkrämpfen [2]. Symptome die auch bei der Claudicatio intermittens zu beobachten sind. Padma 28 ist seit 1998 unter dem in der Schweiz zulässigen Co-Marketing Namen Padmed Circosan kassenzulässig. Es gibt jedoch auch klinische Studien, welche die Auswirkungen einer Therapie mit Padma 28 bei anderer Indikation untersuchen. Eine systematische Übersicht über alle klinischen Studien und über die in diesen Studien gezeigte Wirksamkeit und Sicherheit zu geben, ist Ziel der vorliegenden Arbeit.

Tab. 1: Zusammensetzung des Arzneimittels Padma 28 [2]

Lateinischer Name	Deutscher Name	/Tab.
Aegle sepiar fructus	Marmelosfrucht	20 mg
Amomi fructus	Nelkenpfeffer	25 mg
Aquilegiae vulgaris herba	Akeleikraut	15 mg
Calcii sulfas pulvis	Calciumsulfat	20 mg
Calendulae flos cum calcibus	Ringelblumenblüten	5 mg
Cardamomi fructus	Cardamom	30 mg
Caryophylli flos	Gewürznelke	12 mg
Costi amari radix	Indische Costuswurzel	40 mg
D-Camphora	D-Campfer	4 mg
Kaempferia-galanga-rhizoma	Galanga	10 mg
Lactuca sativae folium	Gartenlattich	6 mg
Lichen islandicus	Isländisch Moos	40 mg
Liquiritiae radix	Süßholzwurzel	15 mg
Meliae tousand fructus	Nimbaumfrucht	35 mg
Myrobalani fructus	Myrobalanen	30 mg
Plantaginis lanceolatae folium	Spitzwegerichkraut	15 mg
Polygoni avicularis herba	Vogelknöterichkraut	15 mg
Potentillae aureae herba	Goldfingerkraut	15 mg
Santali rubri lignum	Rotes Sandelholz	30 mg
Sidea cordifoliae herba	Sidakraut	10 mg
Aconiti tuber	Eisenhutknollen	1 mg
Valerianae radix	Baldrianwurzel	10 mg

Nach der Definition der WHO (Weltgesundheitsorganisation) handelt es sich bei Phytotherapeutika um Fertigarzneimittel, die als arzneilich wirksame Bestandteile ober- und unterirdische Teile von Pflanzendrogen (z.B. ätherische Öle, fette Öle, Gummien, Pflanzensäfte) – auch in Kombination – enthalten, gleichgültig ob sie in roher oder bearbeiteter Form vorliegen [3]. Nach Saller und Reichling 2002 lassen sich durch verschiedene Arten der Herstellung (Trocknung, alkoholischer Extrakt, wässriger Extrakt usw.) aus einer Pflanze, bzw. einem Pflanzenbestandteil, unterschiedliche Phytotherapeutika gewinnen. Die therapeutische Wirkung moderner Phytotherapeutika beruht auf chemisch definierten, wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen, sowie Begleitstoffen, die in der Zubereitung als Vielstoffgemische vorliegen. Dabei ist zu beachten, dass die gesamte Pflanzenzubereitung als Wirkstoff angesehen wird und nicht einzelne definierte Inhaltsstoffe. Arzneimittel, die nur einen isolierten Pflanzeninhaltsstoff oder semisynthetisch abgewandelte Pflanzeninhaltsstoffe enthalten, sind keine Phytotherapeutika. Werden verschiedene Pflanzenzubereitungen gemischt, so spricht man von Kombinationspräparaten. Solche Kombinationspräparate mit bis zu 20 verschiedenen Arzneipflanzen finden sich zahlreich in den Traditionen der chinesischen wie auch der tibetischen Medizin. Nach Ansicht einiger Experten sollten Kombinationspräparate nur aus wenigen verschiedenen Zubereitungen bestehen, und die Wirksamkeit der Einzelkomponenten sollte in der jeweiligen Dosierung möglichst belegt sein. Diese Forderung ist aus Gründen der Übersichtlichkeit verständlich, wissenschaftlich und empirisch jedoch nicht gerechtfertigt [4].

Padma 28 als Arzneidrogenzubereitung aus 20 verschiedenen Bestandteilen nimmt folglich eine Sonderstellung unter den Phytotherapeutika in der Schweiz ein. Die einzelnen Inhaltsstoffe liegen in sehr geringen Dosen vor, so dass sie isoliert als Monosubstanz angewendet keinen therapeutischen Effekt erwarten lassen würden [5]. Jedoch konnte im Rahmen der pharmazeutischen Forschung innerhalb so genannter Netzwerkmodelle gezeigt werden, dass Substanzen mit nur geringer Affinität und kurzer Bindungsdauer an mehreren Zielen innerhalb eines Netzwerks, so genannte “Multiple-Target Drugs“, in ihrer Gesamtwirkung

hochaffine komplette Blocker, die nur ein Ziel im betreffenden Netzwerk angreifen, übertreffen können [6]. Nach Cermely et al. 2005 untersuchen Pharmakologische Netzwerkmodelle verschiedene Zielstrukturen (Proteine, RNA und DNA Sequenzen), sowie deren Interaktion untereinander in einer Zelle. Dabei wird aus experimentell gewonnenen Daten mit Hilfe von Computermodellen ein Effizienzwert als Mass für die Integrität des zu untersuchenden Netzwerks berechnet, und die Auswirkungen einer Substanz auf diese Netzwerkeffizienz untersucht. Der Effizienzwert ist dabei abhängig von den jeweils kürzesten Signalwegen (ausgedrückt in der Anzahl nötiger Zwischenelemente), via dieser die Elementpaare eines Netzwerkes miteinander interagieren. Hochwirksame Medikamente, wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Salicylate, Metformin oder Imatinib (Glivec™), greifen ebenfalls mehrere Ziele gleichzeitig an. Kombinationstherapien, wie sie heute beispielsweise bei HIV, Krebs oder der Atherosklerose angewandt werden, können als eine Form solcher Multiple-Target Therapien angesehen werden [6]. Auch in traditionellen Medizinsystemen wie der chinesischen oder der tibetischen Medizin werden Kombinationstherapeutika seit jeher angewandt.

Neben klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Padma 28 wurden auch experimentelle Studien durchgeführt [7]. Diese weisen unter anderem auf antioxidative, direkt anti-inflammatorische, antiproliferative, gerinnungshemmende und antimikrobielle Eigenschaften hin (Tab. 2). Der biologische Wirkmechanismus des Vielstoffgemisches ist aufgrund der zahlreichen Inhaltsstoffe verschiedenster chemischer Art (Polyphenolen, Flavonoiden, Tanninen [8]) jedoch komplex und nicht auf eine Einzelkomponente reduzierbar. Aus den verschiedenen Effekten ergeben sich interessante Indizien, die für einen möglichen Wirkungsansatz von Padma 28 im Sinne einer Multi-Target Drug sprechen.

Tab. 2: Übersicht zu Ergebnissen aus experimentellen Studien nach [7]

Wirkmechanismus	Resultat
Zellschutz und antiproteolytischer Effekt	<ol style="list-style-type: none"> 1. Protektion vor bei Entzündungsreaktionen freigesetzten zytotoxischen Substanzen 2. Hemmung der Proteaseaktivität von Elastase und Trypsin 3. Inhibition von Metalloproteinasen
Wirkung auf reaktive Sauerstoff und Stickstoffverbindungen (ROS und RNS), antioxidative Eigenschaften	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemmung der Blutlipidoxidierbarkeit, der Oxidierbarkeit von LDL-Cholesterin und Intralipid 2. Regeneration von Antioxidantien (Recycling-Effekt) 3. Inhibition der induzierbaren Stickoxid-Synthase (iNOS) 4. Abfangen freier Radikale, Chelierung von Schwermetallen, Unterbindung der Fenton-Reaktion 5. Hemmung der Schädigung von Bioproteinen durch reaktive Stickstoffspezies 6. Reduktion von Cytochrom C 7. Hemmung der oxidativen Stressreaktion von neutrophilen Granulozyten (oxidative burst) 8. Dämpfender Effekt auf die Freisetzung von ROS und RNS
Direkte anti-inflammatorische Wirkung, Hemmung inflammatorischer Signalwege	<ol style="list-style-type: none"> 1. Steigerung der Expression des zellprotektiven Enzyms Hämoxxygenase-1 in Endothelzellen 2. Verminderung der Ausschüttung proinflammatorischer Th-1 Zytokine 3. Hemmung der Expression des Adhäsionsmoleküls E-Selektin in Endothelzellen 4. Hemmung der Neopterinproduktion in stimulierten Immunzellen
Antiproliferative und proapoptotische Effekte	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antiproliferative Wirkung in glatten Muskelzellen 2. Steigerung der Expression des zellprotektiven Enzyms Hämoxxygenase-1 in Endothelzellen 3. Antiproliferative und proapoptotische Wirkung auf lymphatische Leukämiezellen
Einfluss auf die Gerinnung und die Thrombozytenaggregation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verminderung der Aktivierbarkeit von Thrombozyten, Erhöhung des Gehalts an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in den Thrombozyten, reversible Blockierung der Thromboxansynthase in Thrombozyten 2. Reduktion der Synthese von Plasminogenaktivator-Inhibitor-1, Erhöhung der Fibrinolyse, Verkürzung der clot lysis time
Einfluss auf den Tryptophanhaushalt	<ol style="list-style-type: none"> 1. Schutz vor entzündungsbedingter Tryptophandepletion durch die Hemmung der Indolamin 2,3 Dioxygenase
Antimikrobielle Effekte	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wachstumshemmung

1.2. Aspekte zur Geschichte von Padma 28

Die Rezeptur für Padma 28 stammt traditionell aus Tibet, wo sie auch heute unter dem Namen Gabur 25 in ihrer ursprünglichen Zusammensetzung verwendet wird [7]. Bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts waren die tibetische Kultur und ihre Medizin in der ganzen Region des Himalajas und in Zentralasien verbreitet. So wurde auch Zultim Badma, später Alexander Alexandrowitsch Badmajeв, im Kloster Aginsk in Burjatien (Sibirien) in den tibetischen Heilkünsten ausgebildet. 1857 berief der damalige Zar Nicolai II den für seine "Heilkünste" berühmten Arzt an seinen Hof nach St. Petersburg [9]. Die Revolution von 1917 zwang die Badmajevs zur Flucht nach Warschau. Von 1925 – 1960 wirkte Vladimir Badmajeв, ein Neffe der ursprünglichen Badmajevs, in Warschau als Arzt und Pharmazeut. Beim Warschauer Aufstand 1944 wurde ein Grossteil seiner Bibliothek vernichtet, es gelang ihm aber eine Vielzahl von Rezepturen zu retten und zu erhalten [10]. Eine Sammlung dieser Rezepturen gelangte 1960 in die Hände des Schweizer Pharmazeuten Karl Lutz. 1969 gründete dieser in Zürich die *"Study Group of Tibetan Medicine"*, deren Zweck es sein sollte, die tibetischen Heilmittel im Kontext der tibetischen Kultur wissenschaftlich zu untersuchen und die neuen Erkenntnisse zu verbreiten [10]. 1970 erfolgte daraus die Gründung der Padma AG in Zürich mit dem Ziel tibetische Heilmittel zu produzieren. Rezept Nummer 28 aus der überlieferten Rezeptsammlung ist bis heute Basis für die Zusammensetzung von Padma 28. Die Herstellung erfolgt heute nach den Richtlinien für "Good Manufacturing Practice" (GMP) [9]

1.3. Allgemeines zur Tibetischen Medizin

Basierend auf dem "rGyud bzhi" (tib: die vier Tantras) [11], einer über mehrere Jahrhunderte weiterentwickelten und in seiner heutigen Form im 17. Jahrhundert vom Regenten Desi Sangye Gyatso (1653-1705) [12] editierten Schriftensammlung, lehrt die tibetische Medizin ein System, das es dem tibetischen Arzt ermöglichen soll, die Gleichgewichtsverhältnisse der drei grundlegenden Körperprozesse seines Patienten zu analysieren. Als grundlegende Körperprozesse (tib: Nyes pas) [11] nennt die tibetische Medizin

“rlung“ (Wind, Bewegung, Transport), “mKhris pa“ (Abbau, Galle) und “Bad kann“ (Aufbau, Schleim) [11]. Diese drei Prozesse setzen sich ihrerseits zusammen aus den fünf elementaren kosmischen Prozessen (Wind, Feuer, Erde, Wasser und Raum) [11]. Die tibetische Medizin unterscheidet Ursachen und Umstände von Krankheit. Letzteres bestimmt, ob sich eine Ursache als Krankheit manifestiert, oder ob sich das individuelle Fließgleichgewicht der Körperprozesse wieder stabilisieren kann [13]. Krankheiten werden definiert als sich körperlich manifestierende Potentiale des Geistes, die durch frühere schlechte Emotionen wie Hass, Gier und Ignoranz (die drei grundlegenden Geistesgifte in der buddhistischen Lehre) und dem daraus resultierenden Fehlverhalten (Karma) hervorgerufen werden [13]. Diese Störungen durch gezieltes Befragen und Beobachten, durch Beurteilung der Pulsqualität, Prüfung des Urins und Untersuchung der Zunge und Augen zu identifizieren, ist Aufgabe des tibetischen Arztes [11]. Obwohl die tibetische Medizin traditionell eng mit dem Buddhismus verbunden ist, wurde von tibetischer Seite, wie auch von S.H. dem XIV. Dalai Lama, wiederholt darauf hingewiesen, dass die tibetische Medizin auch ohne buddhistische Praxis und unabhängig von der religiösen Überzeugung des Patienten hilfreich und wirksam sein kann [14]. Seit der Gründung des Men-Tsee-Khang (Tibetisches Medizin und Astro Institut) durch S.H. den V. Dalai Lama 1916 in Lhasa, ist das Studium der Medizin nicht mehr nur Mönchen vorbehalten [12]. Heute befindet sich das Men-Tsee-Khang am Sitz der tibetischen Exilregierung im nordindischen Dharamsala. Ziel jeder Therapie in der tibetischen Medizin ist die Wiederherstellung des Fließgleichgewichts zwischen den drei grundlegenden Körperprozessen [13]. Die wichtigsten therapeutischen Techniken sind Beratung bezüglich Lebensführung und Diät, Verschreiben von medizinischen Pflanzenpräparaten, Moxabustion und Massage [13]. Das Zusammenstellen von Arzneimitteln aus ganzen Pflanzen oder Pflanzenbestandteilen und seltener auch aus Mineralien und Metallen gilt als die hohe Kunst der tibetischen Ärzte. Die tibetischen Kombinationspräparate (bis zu 20 oder mehr verschiedene Inhaltsstoffe [15]) sollen das Potential haben, das Fließgleichgewicht der Körperenergien wieder herzustellen und gleichzeitig ein

Überschiessen und das Auftreten von Nebenwirkungen zu verhindern [13]. Padma 28 ist ein Beispiel für ein ursprünglich in einem solchen Denk- und Glaubenssystem entwickeltes, heute aber modern hergestelltes und in klinischen Studien untersuchtes Arzneimittel.

1.4. Aspekte der Evidence-Based Medicine

David Sackett definierte 1996 zusammen mit vier seiner Kollegen den Begriff der *“Evidence-Based Medicine”* (EBM) in einem Editorial des British Medical Journal wie folgt: *„The conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external evidence from systematic research“* [16]. Unter Evidenz versteht man hier nicht wie im Deutschen einen offensichtlichen Beweis, sondern abgeleitet vom englischen *“evidence“* das Vorhandensein der aktuell verfügbaren bestmöglichen wissenschaftlichen Forschungsergebnisse, die einem zeitlichen Wandel unterliegen. Eine neuere erweiterte Definition beschreibt die EBM folgendermassen: *„Evidence-based medicine is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values“* [17]. Die Definition wurde also um den Begriff des *„patient values“* erweitert. Der praktizierende Arzt wird damit aufgefordert, seine Therapie neben den Forschungsergebnissen auch auf klinische Erfahrung abzustützen, ohne jedoch zu vergessen, die Anwendbarkeit auf den einzelnen Patienten genau zu prüfen. Mit dem *„patients value“* sollen auch die individuellen Therapieerwartungen und Wünsche des einzelnen Patienten in den Entscheidungsprozess einfließen. Der EBM geht es also nicht primär um die Aufklärung biologischer Phänomene, sondern um das wohlbegründete therapeutische Handeln aufgrund bester verfügbarer wissenschaftlicher Datenlage, der persönlichen praktischen Erfahrung des Therapeuten, sowie der individuellen Ansprüche und Möglichkeiten des Patienten. Angesichts der täglich wachsenden Menge an wissenschaftlicher Information (17 Originalarbeiten pro Tag für einen Internisten bei durchschnittlich 30 Minuten Lesezeit pro Woche [18]), stellt die Identifizierung und Bewertung

relevanter Evidenz für den einzelnen Arzt eine kaum zu bewältigende Aufgabe dar. Daher ist es hilfreich wenn die Primärliteratur zu systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen aufgearbeitet wird, um die Evidenz in der Praxis schnell verfügbar zu machen. Zu diesem Zweck wurde die Cochrane Collaboration (CC) gegründet. Ziel der CC ist die Erstellung, Verbreitung und regelmässige Aktualisierung systematischer Übersichtsarbeiten zu therapeutischen Fragestellungen aus allen Bereichen der Medizin [17]. Wichtigster Grundsatz bei einer so entstehenden Evidenzpyramide ist die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Entstehungsprozesses auf jeder Stufe. Nur so ist das bestehende Wissen zur Falsifikation oder Verifikation offen, wie dies von der EBM gefordert wird. Systematische Reviews und Metaanalysen sind heute auch ausserhalb der CC integraler Bestandteil medizinischer Forschung.

2. Methodik

2.1. Suchstrategie

Die Fragestellung des vorliegenden systematischen Reviews lautet: Welche Wirksamkeit und Sicherheit zeigt Padma 28 in klinischen Studien bei welchen Indikationen?

Die Literaturanalyse erfolgte in den Datenbanken PubMed, EMBASE, CCTR (Cochrane Controlled Trial Register) und CINHAL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature). Die Literatursuche erstreckte sich in den Datenbanken zeitlich jeweils auf Publikationen von Beginn der Datenbanken bis Februar 2007. Suchbegriffe waren: "Padma" und "28". Weitere Datenquellen waren die gesammelte Literatur zu Padma 28 des Institutes für Naturheilkunde des Universitätsspitals Zürich (USZ), der Katalog wissenschaftlicher Publikationen der Padma AG, sowie die Literaturverzeichnisse der identifizierten Arbeiten. Eingeschlossen wurden alle Arten von klinischen Studien (randomisierte kontrollierte Studien, kontrollierte Studien, offene Studien, komparative Studien, retrospektive Studien, cross-over Studien, unkontrollierte Studien sowie Metaanalysen), die in englischer oder deutscher Sprache erhältlich waren.

Ausgeschlossen wurden nicht klinische oder experimentelle Studien, Kongressberichte und Case reports, sowie alle nicht in englisch oder deutsch verfügbaren Publikationen.

Bei Doppelpublikationen wurde jeweils der Erstfund berücksichtigt. Bei Doppelpublikationen in derselben Quelle wurde in erster Priorität die englische, in zweiter Priorität die neuere Publikation berücksichtigt.

2.2. Suchprotokoll

Durchgeführt am 26.2.2007

1. PubMed: Limit to Clinical Trial;

=> 6 Arbeiten: Eine Arbeit entfällt weil Padma Lax betreffend, zwei weitere weil nicht den Sprachkriterien entsprechend (Dänisch/ Polnisch).

=> 3 Treffer: [19] [20] [21]

2. Embase: Drugsearch; Limit to Clinical Trial;

=> 16 Arbeiten: Zwei Arbeiten werden doppelt aufgeführt. Drei Arbeiten entfallen aufgrund der Sprachkriterien (zwei davon sind dieselben in dänisch und polnisch, die schon bei PubMed ausgeschlossen wurden), drei weitere weil bereits in PubMed identifiziert.

=> 8 Treffer: [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29]

3. CCTR:

=> 17 Arbeiten: Zwei Arbeiten entfallen aufgrund der Sprachkriterien (dieselben in dänisch und polnisch die schon bei PubMed ausgeschlossen wurden), zwei weitere weil bereits in PubMed identifiziert. Eine Arbeit ist eine Doppelpublikation einer bereits in PubMed identifizierten Arbeit. Fünf weitere wurden schon in Embase identifiziert, eine Arbeit wird dreifach gelistet. Bei einer Arbeit handelt es sich um eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Arbeiten [32].

=> 4 Treffer: [30] [31] [32] [33]

4. CINHAL:

=> 1 Arbeit: Bereits im CCTR identifiziert.

=> 0 Treffer:

5. Institut für Naturheilkunde USZ: Kopien der gesammelten Arbeiten zu Padma 28 Stand März 2005;

=> 15 Arbeiten: Eine Arbeit wurde bereits bei PubMed, sechs Arbeiten über Embase und drei Arbeiten über CCTR identifiziert. Eine Arbeit ist eine Doppelpublikation einer im CCTR identifizierten Arbeit.

=> 4 Treffer: [34] [35] [36] [37]

6. Katalog Padma AG: Katalog der wissenschaftlichen Publikationen im Bereich für Fachpersonal der Homepage der Padma AG Stand März 2005: Abschnitt klinische Studien;

=> 34 Arbeiten: Zwei Arbeiten wurden bereits über PubMed, acht über Embase vier über CCTR und zwei beim Institut für Naturheilkunde USZ identifiziert. Bei sieben Arbeiten handelt es sich um Kongressberichte, bei einer um einen Case Report die alle unter die Ausschlusskriterien fallen. Eine Arbeit berichtet von derselben Studie wie eine Arbeit, die bereits beim Institut für Naturheilkunde identifiziert wurde. Eine Arbeit wurde als experimentell eingestuft.

=> 8 Treffer: [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44] [45]

7. Literaturreferenzen: Die Untersuchung der Literaturreferenzen der bisher identifizierten Arbeiten ergab zwei zusätzliche, bisher nicht identifizierte Arbeiten.

=> 2 Treffer: [46] [47]

Weiter ergab die nicht limitierte Suche bei Pubmed eine Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Padma 28 bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit [48].

Bewertung der methodischen Qualität

Zur methodischen Beurteilung der im Folgenden aufgeführten Studien wurde der Score nach Jadad [49] verwendet. Der Score wurde entwickelt, um randomisierte klinische Studien im Bereich der Schmerzforschung nach ihrer internen Validität zu bewerten. Es hat sich aber gezeigt, dass der Score auch in anderen Bereichen der Medizin gut anwendbar ist. Beurteilt wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von systematischen Fehlern (Bias) anhand von drei evaluierten Kriterien: 1. Durchgeführte Randomisierung und die Art und Weise, wie diese geschah. 2. "Verblindung" sowie Beschreibung, wie dies geschah 3. Beschreibung der Drop outs und Withdrawals (Tab. 3). Der Gesamtscore kann 0 bis 5 Punkte betragen. Es ist zu betonen, dass es sich dabei um rein methodische Kriterien handelt, die kein Urteil über die klinische Relevanz oder externe Validität einer Arbeit zulassen.

Tab. 3: Checkliste zur Bewertung randomisierter kontrollierter Studien nach Jadad [49]

Formale Kriterien zur Bewertung klinischer Studien nach Jadad		Punkte
1.	Wird die Studie als randomisiert beschrieben? (z.B. Angabe von Wörtern wie randomly, random, randomisation)	Ja: 1 Nein: 0
	Erfolgt hierfür die Anwendung einer angemessenen Methode? (z.B. mittels Zählentabellen, Computergeneriert)	+1
	Unangemessen? (z.B. Geburtsdaten, Patientennummer)	-1
2.	Beschrieben als Doppelblind?	Ja: 1 Nein: 0
	Angemessene Methode? (z.B. identisches Placebo, aktives Placebo, Dummy etc.)	+1
	Unangemessen ? (z.B. Tablette vs. Injektion ohne Doppel Dummy)	-1
3.	Genaue Angabe der Drop outs und Withdrawals beschrieben? (Anzahl und Gründe)	Ja: 1 Nein: 0

3. Resultate

3.1. Übersicht

Insgesamt wurden 30 Publikationen in den systematischen Review aufgenommen. Diese berichten von insgesamt 31 klinischen Studien (die Publikationen [41] und [36] enthalten je zwei Studien) und einer Metaanalyse. Eine Übersicht zu den verschiedenen Indikationen und Studiendesigns liefert Tabelle 4. Es zeigt sich ein Übergewicht der Arbeiten zur Claudicatio Intermittens (CI) und weiteren vaskulär bedingten Erkrankungen (16 Arbeiten) gegenüber Indikationen, wo Padma 28 als immunstimulierendes Präparat bei infekt- und autoimmunbedingten Erkrankungen untersucht wurde (13 Arbeiten). Auch die methodische Qualität der Studien (9 RCT's, 1 Metaanalyse) lässt im Bereich der CI einen höheren Evidenzgrad erwarten. Zwei Arbeiten befassen sich mit Lipidstoffwechselstörungen und stehen im weitesten Sinne in Zusammenhang mit den Arbeiten zu vaskulär bedingten Erkrankungen.

Tab. 4: Übersicht zu den Indikationen und Studiendesigns der identifizierten Literatur

	Total	Meta-analyse	RCT	CT	Offene Studie	Komparative Studie	Retrospektive Studie	Unkontrollierte Studie	Andere
Claudicatio Intermittens	11	1	8	1	-	-	-	-	1
Weitere vaskuläre Erk.	5	-	1	1	-	-	1	-	2
Chronisch rezidivierende Infekte bei Kindern	6	-	-	3	1	1	-	-	1
Chronisch aktive Hepatitis B	3	-	-	-	-	-	1	1	1
Fettstoffwechselstörungen	2	-	1	1	-	-	-	-	-
Zahn pulpitis	1	-	-	-	1	-	-	-	-
Ulcus duodeni	1	-	-	-	-	1	-	-	-
Multiple Sklerose	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Juvenile chronische Arthritis	1	-	-	1	-	-	-	-	-
HIV	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Total	32	1	11	7	2	2	2	1	6

CT= Controlled Trial; Erk.= Erkrankungen; RCT= Randomised Controlled Trial

3.2. Padma 28 bei Claudicatio intermittens

Die Datenlage zum Einsatz von Padma 28 bei Claudicatio intermittens umfasst eine Metaanalyse, acht randomisierte kontrollierte Studien, eine kontrollierte Studie, sowie eine Pilotstudie (Tab. 5).

In der Studie von Drabaek et al. [20] (Randomised Controlled Trial = RCT) wurden 36 Patienten (18 Männer, 18 Frauen) analysiert. Im Median litten sie seit 5 Jahren an Claudicatio intermittens im Stadium II nach Fontaine (n.F.) mit stabilem Zustand in den letzten 6 Monaten. Das Alter lag im Median bei 67 Jahren. 32 der 36 Patienten waren Raucher (V=15, P=17). Die Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke (Painfree walking distance = PWD) kann nach Angaben der Autoren teilweise mit dem statistischen Phänomen der Regression auf den Mittelwert ("regression to the mean") erklärt werden, jedoch nicht diejenige der MWD (Maximal walking distance). Die Art der Randomisierung (Zahlentabellen) und Verblindung (Identische geschmacks-neutrale Gelatinekapseln) ist angemessen und klar geschildert. Da auch Drop outs und Withdrawals detailliert beschrieben sind, erreicht die Arbeit im Jadadscoren die maximale Punktzahl von 5.

Die Arbeit von Smoggy und Schleicher [45] (RCT) mit 39 analysierten Daten von Patienten (26 Männer, 13 Frauen) im Stadium II n. F. wurde nicht publiziert. Untersucht wurde die Therapie mit Padma 28 zusätzlich zu Gehtraining. Die Hauptzielparameter sind schmerzfreie Gehstrecke und Blutdruck.

Die Arbeit von Samochowiec et al. [32] umfasst zwei Studien. Die erste (RCT) analysierte die Daten von 100 Patienten (67 Männer, 33 Frauen), die seit mindestens 8 Monaten an Claudicatio intermittens im Stadium II n.F. litten. Das Durchschnittsalter lag in der Placebo- und Verumgruppe bei je 57 Jahren. Neben der MWD wurden auch Blutlipidwerte und Blutdruck untersucht, wobei in beiden Fällen eine signifikante Verbesserung in der Verumgruppe beobachtet wurde ($p < 0.001$).

Für die zweite Studie von Samochowiec [35] (Controlled Trial= CT) wurden 30 Patienten aus der Placebogruppe der ersten Studie nach einer 8-wöchigen Auswaschphase für 16 Wochen mit Padma 28 behandelt. Die Ergebnisse

bezüglich MWD und Blutlipidwerten wurden mit den Ergebnissen der Placebogruppe in der ersten Studie verglichen. Die MWD und Blutlipide zeigten eine signifikante Verbesserung in der Verumgruppe ($p < 0.02$ bzw. $p < 0.001$).

Schröder et al. [21] analysierten in ihrer Studie (RCT) die Daten von 43 Patienten (41 Männer, 12 Frauen, 10 Drop outs). Alle mit einer über mindestens 8 Monate stabilen Claudicatio intermittens im Stadium II n.F. Das Alter betrug durchschnittlich 68 Jahre. Die Art der Randomisierung und Verblindung wird nicht ausreichend erklärt.

In der vorliegenden Metaanalyse [48], wurden die Daten aus den bisher genannten Arbeiten [20] [21] [32] [35] [45] angefordert und nach "intention to treat" reanalysiert. Daher unterscheiden sich die Daten in der Metaanalyse teilweise von denen in den Originalpublikationen [48]. Alle aufgenommenen Arbeiten haben mit der standardisiert gemessenen maximalen Gehstrecke auf dem Laufband denselben Hauptzielparameter, die maximale Wegstrecke (MWD) auch die Intervention mit jeweils 4 bzw. 6 Tabletten Padma 28 über 16 Wochen variiert über alle Arbeiten nur gering. Die Analyse der insgesamt 272 gepoolten Patientendaten zeigte eine signifikante Verlängerung der maximalen Gehstrecke. Als klinisch relevante Grösse wurde ferner eine Verlängerung der maximalen Gehstrecke um mehr als 100 m untersucht. Dieses Kriterium erreichten 18.2% der Patienten unter Verum und 2.1% unter Placebo ($p < 0.001$; odds ratio: 10 [95% CI 3.03, 33.33]; Number needed to treat: 6.2; RR: 0.12) [48]. Zusätzlich konnte aus den Originaldaten eine schwache, aber signifikante Reduktion des Blutzuckers, der Triglyceride sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks errechnet werden. Zur Beurteilung des Sicherheitsprofils wurden weitere Patientendaten auch aus Arbeiten mit anderer Indikation einbezogen ($n=19, 555$ Patienten: 371 Verum, 184 Placebo). Schwerwiegende Ereignisse (Verum 2.4%, Placebo 3.3%) standen nicht im Zusammenhang mit der Therapie, nicht schwerwiegende Ereignisse mit Bezug zur Behandlung waren in den Gruppen etwa gleich häufig (Verum 3.2%, Placebo 2.7%; am häufigsten gastrointestinale Beschwerden) [48].

Sallon et al. [24] analysierten in ihrer Studie (RCT) 59 Patienten (42 Männer, 30 Frauen 13 Drop outs). Der Hauptzielparameter war hier der Ankle-Brachial Index (ABI). Aus diesem Grund konnte die Studie auch nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Die Resultate zeigen eine grössere Abnahme des ABI in der Verumgruppe als in der Placebogruppe, dies jedoch ohne Signifikanz.

Die Studie von Smulski und Wojcicki [31] (RCT) mit 93 analysierten Patientendaten zeigt eine signifikante Differenz der MWD wie auch der Zunahme der MWD um mehr als 100 m ($p < 0.001$) zugunsten der Verumgruppe. Wegen signifikanten Ungleichgewichten in der Baseline der beiden Gruppen (MWD, Alter, Komorbiditäten), welche die Reanalyse der Originaldaten zu Tage förderte, wurde die Arbeit jedoch aus der Metaanalyse ausgeschlossen.

In der Arbeit von Winther et al. [22] (RCT) mit 36 Patienten (18 Männer 18 Frauen) sind die Zielparameter verschiedene Blutgerinnungswerte, so die Kollagen und ADP induzierte Aggregation der Thrombozyten oder die fibrinolytische Aktivität der Monozyten. Während die Messungen zur Aggregation keine signifikanten Resultate lieferten, zeigte die Verumgruppe eine signifikant höhere fibrinolytische Aktivität der Monozyten. Es ist aber nach Aussage der Autoren nicht klar, ob dieser Effekt direkt kausal oder indirekt über die gesteigerte Aktivität der Patienten unter Behandlung mit Padma 28 zustande kam.

Die älteste identifizierte Arbeit stammt von Hürlimann [36]. Die Arbeit beinhaltet zwei Studien. In der ersten Studie (RCT) wurden 24 Patienten (17 Männer, 7 Frauen) im Stadium II n. F. 16 Wochen mit Padma 28 behandelt. Alle 24 Patienten wurden 1 Jahr lang unter ärztlicher Aufsicht mit Gehübungen und Trainings vorbereitet. Alle 24 Patienten erreichten ein Steady State. Die Selbstbeurteilung der Patienten war in der Verumgruppe besser als in der Placebogruppe, jedoch ohne Signifikanz. Bei der Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke war die Verumgruppe der Placebogruppe überlegen ($p < 0.02$).

In der zweiten Studie (offene Pilotstudie) wurden 10 Patienten im Stadium III und IV n.F. 12 Wochen mit Padma 28 behandelt. Gemessen am Ruheschmerz (nach Angabe der Patienten) verbesserte sich die Situation in 7 von 10 Fällen.

Tab. 5: Klinische Studien mit Padma 28 bei der Behandlung der Claudicatio intermittens.

Referenz	Indi- kation	Design (Jadad)	Patientenzahl	Intervention	Zielparameter	Ergebnisse (Signifikanz)	Dropouts	UE
Melzer et al. 2006 [48]	CI Fontaine II	Metaanalyse von 4 RCT und 1 CT	272 gepooled V=155 P=117 Reanalyse der Rohdaten nach ITT	16 W 2-3x2 K/d V vs. P	1. MWD 2. Zunahme MWD um mehr als 100m	1. V>P (p<0.001) 2. 18.2% (p<0.001) NNT=6.2	Die Sicherheitsanalyse erfolgte auch mit Patientendaten aus Studien (n=19, V=1555 P=529) mit anderer Indikation. Daher sind die Patientenzahlen der UE grösser (V=184; P=34)	V=184; P=34 schwerwiegend: V=6; P=9, nicht schwerwiegend kein Zusammenhang zur Medikation: V=18; P=25, nicht schwerwiegend mit Zusammenhang zur Medikation: V=5; P=12
Drabæk et al. 1993 [20]		RCT (5)	Sc=86 V=20 P=20 A=36	16 W 2x2 K/d V=340mg P=Gelatine-K	1. MWD 2. PWD	1. V>P (p<0.001) 2. V>P (p<0.01)	3 hatten keine Zeit mehr weiter teilzunehmen 1 nicht zur Studie erschienen	keine von Patienten gemeldet
Sommoggy, Schleicher 1990 [45]		RCT (0)	Sc=k.A. V=20 P=20 A=39	16 W V=k.A. P=k.A.	1. Blutdruck 2. PWD	1. ns 2. V>P (k.A.)	k.A.	k.A.
Samochowiec et al. 1987 Teil 1 [32]		RCT (1)	Sc=300 V=55 P=45 A=100	16 W 2x2 K/d V=380mg P=400mg Lactose	1. MWD 2. Gesamtlipide	1. V>P (p<0.001) 2. V>P (p<0.001)	keine	keine Unterschiede zwischen V und P festgestellt
Samochowiec et al. 1987 Teil 2 [35]		CT (-)	30 von 45 der Placebo- gruppe aus Teil 1	Nach 8 W Pause 16 W 2x2 K/d	1. MWD 2. Gesamtlipide	1. V>P (p<0.02) 2. V>P (p<0.001)	k.A.	k.A.
Schröder et al. 1985 [21]		RCT (1)	Sc=72 V=27 P=26 A=43	16 W 3x2 K/d V=380mg P=400mg Lactose	1. MWD 2. PWD	1. V>P (p<0.03) 2. ns	Während Run-in-Phase V=4: 1 x Rückenschmerzen; 2 x schlechter AZ; 1 x Zehenamputation P=6: 1 x Dyspnoe; 3x kein steady state; 1x Apoplex; 1x Lumbalgie	V=8; P=8 leichte UE wie GIT Beschwerden und Hautausschläge
Sallon et al. 1998 [24]		RCT (3)	Sc=83 V=37 P=35 A=59	24 W 2x2 K/d V=403mg P=Stärke	1. ABI (Nur bei 56 Patienten) 2. PD% (Nur bei 47 Patienten)	1. ns 2. V>P (p=0.031)	V=6: 3x GIT Beschwerden; 1x keine Compliance; 1x keine Verbesserung; 1x tödlicher Myokardinfarkt P=7: 1x GIT Beschwerden; 3x keine Verbesserung; 3x starke Verschlechterung	V=5: 3 x GIT Beschwerden; 2 x Müdigkeit P=3: 1 x GIT Beschwerden; 2 x Müdigkeit
Smulski, Wojcicki 1995 [31]		RCT (3)	Sc=500 V=50 P=50 A=93	16 W 2x2 K/d V=380mg P=400mg Lactose	1. MWD	1. V>P (p<0.001)	V=1 Blasenkrebs P= 6 Verschlechterung der Symptomatik	keine beobachtet
Winther et al. 1994 [22]		RCT (0)	Sc= k.A. V=18 P=18 A=36	16 W 2x2 T/d V=340mg P=k.A.	1. Kol./ADP induzierte Aggr. 2. Fibrinolytische Akt. der Monozyten	1. ns 2. V>P (k.A.)	k.A.	k.A.
Hürlimann 1978 Teil 1 [36]		RCT (0)	Sc=k.A. V=13 P=11 A=24	12 W 3x2 K/d k.A.	1. Selbstbeurteilung 2. PWD	1. 9 von 13 Verb. (k.A.) 2. V>P (p<0.02)	keine	keine aufgetreten
Hürlimann 1978 Teil 2 [36]	CI Fontaine III u. IV	offene Pilotstudie (-)	Sc=k.A. V=10 A=10	12 W 3x2 T/d k.A.	1. Ruheschmerzen	1. 7 von 10 Verb. (k.A.)	keine	keine aufgetreten

A= Analysiert; ABI= Ankle/Brachial Index; Aggr.= Aggregation; Akt.= Aktivität; AZ= Allgemein Zustand; CI= Claudicatio intermittens; CT= Controlled Trial; d= Day; GIT= Gastrointestinaltrakt; HK= Hämatoxkrit; K= Kapseln; k.A.= keine Angaben; Kol.= Kollagen; MWD= Maximal Walking Distance; NNT= Number needed to treat; ns= not significant; P= Placebo; PD%= % Pressure Drop; PWD= Painfree Walking Distance; RCT= Randomised Controlled Trial; Sc= Screening; T= Tabletten; UE= Unerwünschte Ereignisse; V= Verum; Verb.= Verbessert; Versch.= Verschlechterung; W= Wochen;

3.3. Padma 28 bei weiteren vaskulären Erkrankungen

Die Datenlage umfasst insgesamt 5 klinische Studien (Tab. 6). 1 RCT zur Behandlung von Patienten nach einem ischämischen Hirnschlag, 1 CT mit Patienten die an intellektueller Beeinträchtigung infolge Atherosklerose litten. 2 Cross-over Studien mit Patienten mit Angina pectoris, sowie eine retrospektive Fallstudie zum Einsatz von Padma 28 bei verschiedenen Indikationen, wobei es sich bei mehr als 75% um kardiovaskuläre Indikationen handelt.

In der Arbeit von Split et al. [30] (RCT) wurden 120 Patienten, die einen ischämischen Hirnschlag erlitten hatten, zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Padma 28 behandelt. Der Allgemeinzustand wurde anhand einer modifizierten Kornofsky Funktions-Effizienz-Skala beurteilt. Zusätzlich wurden B- und T-Lymphozytenpopulationen gemessen. Im Bezug auf den Allgemeinzustand ergab sich eine signifikante Verbesserung der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe ($p < 0.05$). Bei den Lymphozytenpopulationen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Da nur eine kurze Zusammenfassung der Studie vorliegt, die keine Informationen zur Art der Randomisierung oder Verblindung, sowie keine Informationen zu Drop outs und Withdrawals liefert, konnte der Score nicht angewandt werden.

Die Arbeit von Panjwani und Brzosko [38] (CT) untersuchte 105 Patienten (76 Männer 29 Frauen), die infolge Atherosklerose an einer intellektuellen Beeinträchtigung litten. Klinisch wurde die Veränderung vom Ausgangszustand in 6 (Frauen 5) Bereichen evaluiert (Erinnerungsvermögen, klares Denken und Orientierung, generelles Verhalten, Motivation und Bereitschaft zur Aktivität, Schlaf, sexuelle Aktivität (nur Männer)). Zudem wurde bei 25 Patienten mit milder Hypertonie der Blutdruck beobachtet. Die Resultate zeigen eine Verbesserung bei 40-80% der Verumgruppe in den verschiedenen Bereichen, während solche Verbesserungen in der Placebogruppe nur gering auftraten (0-25%).

Die zwei Cross-over Studien von Wojcicki und Samochowiec [39] [46] mit 50 und 29 analysierten Patienten befassen sich mit den Auswirkungen auf die Angina pectoris. Alle Patienten hatten chronische Angina über mindestens ein

halbes Jahr mit stabiler Dauer und einem Schweregrad, der vom Hausarzt nicht mehr zu kontrollieren war. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion der Angina Attacken und des Verbrauchs von Nitroglycerintabletten im Verumintervall. Die Arbeiten sind älteren Jahrgangs und erreichen wegen den fehlenden Angaben zu Randomisierung, Verblindung, Dropouts und Withdrawals in der methodischen Qualitätsbewertung nach Jadad keine Punkte.

Bei der Arbeit von Bommeli et al. [34] (retrospektive Fallstudie) wurden nach einer Vorerhebung 58 schweizer Ärzte angefragt, anhand eines Fragebogens ihre Therapieerfahrung mit Padma 28 zu dokumentieren. 15 Ärzte beteiligten sich und sammelten insgesamt 147 Erfahrungsberichte mit 226 Einzelbefunden. Mehr als 75% der Fälle bewegten sich im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen (periphere Durchblutungsstörungen, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Hypertonie, zerebrale Durchblutungsstörungen u.a.). Die Wirksamkeit wurde anhand der Bewertung der klinischen Symptomatik in einem Punktesystem von Ärzten und Patienten gemeinsam evaluiert, wobei Wirksamkeit und Sicherheit von beiden Seiten mehrheitlich (>75%) als gut bewertet wurde. In den meisten Fällen wurde Padma 28 zusätzlich zu anderen Medikationen und Therapien verabreicht.

Tab. 6: Klinische Studien mit Padma 28 bei der Behandlung weiterer vaskulärer Erkrankungen

Referenz	Indikation	Design (Jadad)	Patientenzahl	Intervention	Zielparameter	Ergebnisse (Signifikanz)	Dropouts	UE
Bommeli et al. 2001 [34]	verschiedene (>75% kardiovaskuläre Erkrankungen)	retrospektive Fallstudie (-)	Sc=k.A. V=147 A=123	Tage bis Jahre verschiedene Dosierungen (50% 3x2 T/d)	1. Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit nach Punktesystem durch Ärzte und Patienten	1. Gesamturteil: Wirksamkeit: Arzt 76% gut; Patient 78% gut Verträglichkeit: Arzt 94% gut; Patient 85% gut (k.A.)	18; 6 aufgrund von UE	4x GIT Beschwerden (Nausea, Blähungen, Diarrhoe, Magenprobleme); 1x Müdigkeit; 1x Dermatose; 1x Schwindel und Kopfschmerzen
Split et al. 1998 [30]	Regeneration nach ischämischem Hirnschlag	RCT (0)	Sc=k.A. V=60 P=60 A=k.A.	2 W 3x2 T/d zusätzlich zur konventionellen Behandlung	1. AZ gemäss modifizierter Kornofsky's Funktions-Effizienz-Skala 2. T- und B-Lymphozytenpopulation	1. V>P (p<0.05) 2. ns	k.A.	k.A.
Panjwani, Brzsko 1998 [38]	intellektuelle Beeinträchtigung infolge von Arteriosklerose	CT (-)	Sc=k.A. V=85 P=20 A=105	24 W V=3x2 T/d P=3x2 T/d	1. Veränderung von Ausgangszustand in 6 Bereichen 2. Blutdruck	1. 40-85% verbesserten sich in den verschiedenen Bereichen unter Verum und 0-25 % unter Placebo (k.A.) 2. V 40% verbessert P 0% (k.A.)	k.A.	k.A.
Wojcicki, Samochowiec 1986 [39]		randomisierte Cross-Over Studie (-)	Sc=k.A. V=50 P=50 A=50	2 W 2x2 T/d P 2 W 2x2 T/d V 2 W 2x2 T/d P	1. Anzahl Angina Attacken 2. Anzahl verbrauchte Nitroglycerin Tabletten	1. V>P (p<0.001) 2. V>P (p<0.001)	k.A.	keine beobachtet Verträglichkeit als "exzellent" beurteilt
Wojcicki, Samochowiec 1983 [46]	Angina pectoris	randomisierte Cross-Over Studie (-)	Sc=k.A. V=29 P=29 A=29	2 W 2x2 T/d P 2 W 2x2 T/d V 2 W 2x2 T/d P	1. Anzahl Angina Attacken 2. Anzahl verbrauchte Nitroglycerin Tabletten	1. V=63% (k.A.) 2. V=69% (k.A.)	k.A.	keine beobachtet Verträglichkeit als "exzellent" beurteilt

A= Analysiert; d= Day; GIT= Gastrointestinaltrakt; k.A.= keine Angaben; ns= nicht signifikant; P= Placebo; PAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; RCT= Randomised Controlled Trial; Sc= Screening; T= Tabletten; UE= Unerwünschte Ereignisse; V= Verum; W= Wochen

3.4. Padma 28 bei Fettstoffwechselstörungen

Eine RCT und eine CT untersuchen die Auswirkungen einer Therapie mit Padma 28 auf Fettstoffwechselstörungen (Tab. 7).

Die Arbeit von Brunner-La Rocca et al. [19] (RCT) untersuchte 60 Patienten (30 Männer 30 Frauen) mit milder Hypercholesterinämie (Totalcholesterin zwischen 5.2mmol/l und 8mmol/l). Es konnte kein signifikanter Effekt der Therapie mit Padma 28 auf die Totalcholesterinwerte nachgewiesen werden, jedoch nahm die Oxidierbarkeit der Blutlipide in der Verumgruppe signifikant ab ($p=0.01$), während sie bei der Placebogruppe unverändert blieb. Diese Veränderung war auch eine Woche nach Studienmedikation messbar. Die Messung der Unterarm Endothelreaktion auf intraarterielle Infusion von vasoaktiven Substanzen (Acetylcholin, Nitroprusside, NO-Synthase Blocker) mittels Venen Verschluss Pletysmographie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die CT von Samochoviec et al. [26] verglich die Ergebnisse einer Behandlung mit Padma 28 an 24 Probanden mit Hypercholesterinämie und 9 Probanden mit Hypertriglycerinämie mit jenen einer unbehandelten Kontrollgruppe mit normalen Blutfettwerten. Zur Evaluation der Blutfettwerte wurde neben der Labormessung auch das Elektroretinogramm bestimmt, um zu überprüfen, ob diese miteinander korrelieren. Die Resultate zeigen eine signifikante Verbesserung der Blutfettwerte in den Verumgruppen, die sich auch in der Entwicklung des Elektroretinogramms spiegelte.

Tab. 7: Klinische Studien mit Padma 28 bei Fettstoffwechselstörungen.

Referenz	Indikation	Design (Jadad)	Patientenzahl	Intervention	Zielparameter	Ergebnisse (Signifikanz)	Dropouts	UE
Brunner la- Rocca et al. 2005 [19]	milde Hyper- cholesterin- ämie	RCT (3)	Sc=121 V=31 P=31 EA=60 SA=62	4 W V=3x2 K/d P=3x2 K/d	1. Total Blutlipide 2. Blutlipid Oxidierbarkeit 3. Endothelreaktion auf Infusion von vasoaktive Substanzen (nur bei 24 Probanden)	1. ns 2. V>P (p=0.01) 3. ns	V=1 nicht zur Studie erschienen P=1 wegen Obstipation	nur schwache; keine Unterschiede zwischen P und V
Samochowiec et al. 1992 [26]	Dyslipidämie	CT (-)	Sc=k.A. NK=19 Hc=24 Ht=9 A=52	16 W NK=keine Hc und Ht=2x3 K/d	1. Blutlipidwerte 2. Elektroretinogramm	signifikante Verbesserung der Blutlipidwerte sowie entsprechende Veränderung des Elektroretinogramms bei der Verum Gruppe (k.A.)	k.A.	k.A.

A= Analysiert; CT= Controlled Trial; d= Day; EA= Efficiency Analyse; Hc= Hypercholesterinämie; Ht= Hypertriglycerinämie; K= Kapseln; k.A.= keine Angaben; NK= Normolipidämische Kontrollgruppe; ns= nicht signifikant; P= Placebo; RCT= Randomised Controlled Trial; SA= Safety Analyse; Sc= Screening; UE= Unerwünschte Ereignisse; V= Verum; W= Wochen

3.5. Padma 28 bei infektiösen und immunologischen Erkrankungen

Eine offene Studie befasst sich mit Zahnpulpitiden, drei Arbeiten (1 unkontrollierte Pilotstudie, 1 unkontrollierte Studie, 1 retrospektive Studie) mit der chronisch aktiven Hepatitis B (CAH-B). 6 Studien untersuchen Padma 28 bei Kindern mit chronisch rezidivierenden Infekten (3 CT, 2 offene Studien, 1 komparative Studie). Eine komparative Studie untersucht duodenale Ulcera, ein RCT Multiple Sklerose, eine komparative Studie die juvenile chronische Arthritis (M. Still) und eine Pilotstudie die Auswirkungen auf HIV-positive Patienten im Stadium des Pre-AIDS.

Die Arbeit von Fülleman [23] untersucht in einer offenen Verlaufsbeobachtung 53 Patienten (22 Männer 31 Frauen; Durchschnittsalter 45 Jahre) mit Zahnpulpitiden, die zusätzlich zur Schmerzmedikation, bei grenzwertiger Indikation zur Wurzelbehandlung, Padma 28 erhielten. Nach der Behandlungsperiode, in der die Patienten angehalten wurden keine weiteren Schmerzmittel oder Entzündungshemmer einzunehmen, waren 40 (81%) der Patienten schmerzfrei und die Wurzelbehandlung unnötig. Bei 9 (18%) wurde eine Wurzelbehandlung nötig. 4 Probanden lehnten die Einnahme aus nicht näher geschilderten Gründen ab.

Drei Arbeiten befassen sich mit der Anwendung von Padma 28 bei Patienten mit CAH-B. Die Arbeit von Gladysz et al. [25] (unkontrollierte Studie) untersuchte 34 Patienten (18 Männer 16 Frauen; Durchschnittsalter 48 Jahre) mit CAH-B die über ein ganzes Jahr Padma 28 erhielten. Gemessen wurden Serumparameter der CAH-B (HBV-DNA, HBeAg, HBsAg sowie die Anti-HBs und Anti-HBe) wie auch Billirubin, AST und Gallensäure Werte. Im Verlauf der Behandlung eliminierten 6 (17.6%) Patienten HBsAg und HBeAg sowie HBV-DNA, 4 davon mit einer Serokonversion zu Anti-HBs und Anti-HBe. Bei 20 Patienten (58.9%) stellten sich nur partielle Veränderungen ein, bei den restlichen 8 (23.5%) zeigten sich keine Veränderungen.

Die retrospektive Studie von Brzosko und Jankowski [40] fasst die Fälle von 126 Erwachsenen und 52 Kindern mit CAH-B zusammen, die alle über zwei Jahre mit Padma 28 behandelt wurden. Die Autoren berichten, dass sich bei 90% der Fälle die serologischen Messgrößen in dieser Zeit normalisiert

haben, ohne zu erläutern, um welche es sich dabei genau handelt. Des Weiteren erholte sich in diesen Fällen auch die Lymphozytenpopulation.

In einer Pilotstudie von Brzosko [47] mit 10 Probanden mit CAH-B konnten 2 den Virus komplett eliminieren (womit ev. eine Serokonversion von HBsAg und HBeAg zu anti-HBe und anti-HBs gemeint ist, dies wird in der Arbeit jedoch nicht erläutert) und 8 zeigten eine Serokonversion nur von HBeAg zu anti-HBe.

Alle drei Arbeiten beurteilen Padma 28 als nebenwirkungsarm und gut verträglich, ohne jedoch Details zu unerwünschten Ereignissen zu nennen.

Sechs Arbeiten untersuchen die Auswirkungen von Padma 28 auf Kinder mit chronisch rezidivierenden Infekten, mehrheitlich des oberen Respirationstrakts.

Die Arbeit von Jankowski et al. [41] enthält zwei Studien (offene Studie, CT). Die offene Studie schloss 305 Kinder ein, die in den 9 Monaten vor Studienbeginn mindestens einmal pro Monat wegen einer Infektion behandelt werden mussten. Gleichzeitig musste mindestens dreimal eine Bronchitis oder eine Pneumonie vorgelegen haben. Nach einer dreimonatigen Auswaschphase für Steroide und einer zweiwöchigen Auswaschphase für Antibiotika wurden die Kinder im Alter von 10 Monaten – 8 Jahren für 10 Wochen mit jeweils 3 x 1 Tablette Padma 28 pro Tag (Kinder unter 3 Jahren nur ½ Tablette) behandelt. Evaluiert wurde anhand einer fünfstufigen Effektskala von “sehr guter Effekt” (definiert als nicht mehr als 1 Infektion in den folgenden 9 Monaten) bis “Verschlechterung” (Zunahme der Infektionsfrequenz). Insgesamt resultierte bei 45.2% der Kinder ein guter bis sehr guter Effekt (definiert als nicht mehr als 4 Infektionen in den folgenden 9 Monaten). Bei 1.6% der Kinder kam es zu einer Verschlechterung der Situation. Bei 25.4% kam es zu keiner Veränderung. Unerwünschte Ereignisse traten keine auf.

Aus denselben 305 Kindern wurden zufällig 48 im Alter von 3 Jahren für die zweite Studie (CT) auf nicht näher beschriebene Art ausgewählt. Eine Kontrollgruppe bestand aus 10 gesunden Kindern im Alter von 3-5 Jahren. Evaluiert wurde nach der zehnwöchigen Intervention mit Padma 28 die Lymphozytensubpopulationen, sowie der CD4/CD8 Quotient. Die signifikant niedrigeren Werte der Verumgruppe für CD2, sowie den CD4/CD8 Quotient

($p=0.01$) und signifikant erhöhte Werte für CD8 ($p=0.01$) bei Baseline, glichen sich im Verlauf der Therapie den Werten der Kontrollgruppe an.

Eine weiter kontrollierte Studie von Jankowski et al. [28] untersuchte die Auswirkung von Padma 28 auf die spontane bakterizide Aktivität (SBA) des Blutserums von 19 Kindern (11 Jungen 8 Mädchen), die seit 9 Monaten mindestens einmal pro Monat eine eitrige Angina, eine Bronchitis oder eine Bronchopneumonie hatten. Als Kontrolle dienten Blutproben von 10 gesunden Erwachsenen (7 Männer 3 Frauen, Durchschnittsalter 23 Jahre). Die SBA des Blutserum wurde mit Stämmen von *Salmonella typhimurium* und *E.coli* getestet. Festgestellt wurden eine Zunahme der SBA bei 85% der Kinder in der Versuchsgruppe und keine Veränderung in der Kontrollgruppe.

Die kontrollierte Studie von Mansfeld [42], untersuchte 423 Kinder ($V= 218$, $P= 205$) im Alter zwischen 6 und 16 Jahren. Die Kinder litten alle unter unspezifischen Atemwegserkrankungen (rezidivierende Bronchitis, chronische Bronchitis, rezidivierende obstruktive Bronchitis, Asthma bronchiale, Affektionen der Nasennebenhöhlen). Padma 28 wurde in Ergänzung zur üblichen Medikation angewandt. Die Wirksamkeit wurde aufgrund von Gesprächen mit den Eltern und anhand von Fragebögen evaluiert. Gleichzeitig wurden die Blutsenkungsgeschwindigkeit und Blutbild untersucht. Signifikante Unterschiede konnten jedoch keine dokumentiert werden. 3 Kinder verweigerten aufgrund des bitteren Geschmacks die Einnahme und wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Pruske et al. [43] verglichen in einer komparativen Studie fünf verschiedene immunstimulierende Therapieansätze an insgesamt 137 Kindern zwischen 1 - 10 Jahren. Alle wiesen bei Baseline eine deutliche Erniedrigung der T-Lymphozytenpopulation auf. Behandelt wurden 23 Kinder mit Levamisol, 10 Kinder mit Thymusextrakt, 29 Kinder mit Broncho-Vaxom, 30 Kinder mit Padma 28 und 25 Kinder wurden für eine Klimatherapie in eine Höhenklinik zur Kur geschickt. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 20 gesunden Kindern verglichen. Die Wirksamkeit wurde aufgrund der Infektionsfrequenz in den folgenden 9 Monaten evaluiert. Alle Therapieansätze zeigten dabei eine Verbesserungen des klinischen Zustandes, sowie eine prozentuale Zunahme der T-Lymphozyten, jedoch ohne Korrelation zur Verbesserung des klinischen Zustandes. Die

deutlichsten Verbesserungen zeigten die Gruppen mit Thymusextrakt und Levamisol, wobei zu bemerken ist dass diese als einzige stationär behandelt wurden. Von den 30 Kindern aus der Padma 28 Gruppe zeigten 6 eine signifikante Verbesserung des klinischen Zustandes.

Jankowski et al. [33] untersuchten in einer Pilotstudie 61 Kinder (36 Jungen 25 Mädchen) im Alter von 1-13 Jahren mit einer Anamnese von rezidivierender Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonie oder Otitis media, wobei mindestens eine dieser Erkrankungen in den 2 Monaten vor Studienbeginn aufgetreten sein musste. Die Kinder wurden mit Padma 28 (3 x 1 Tablette pro Tag, Kinder unter 3 Jahren 3 x ½ Tablette pro Tag) behandelt und die Wirksamkeit anhand einer fünfstufigen Effektskala nach klinischen Kriterien (Anzahl Infekte in den folgenden 9 Monaten) evaluiert. Gleichzeitig wurden bei 44 Kindern immunologische Tests durchgeführt (T-Gamma-Lymphozyten, Phagozytoseleistung der Granulozyten gegen *Staphylococcus aureus* 209p und *Salmonella typhimurium*, Prozentsatz der T- und B-Lymphozyten, IgG-IgA- und IgM-Spiegel). 78.4% der Kinder zeigten auf der Skala eine positive Entwicklung des klinischen Zustandes. Ausserdem wurde eine signifikante Abnahme der T-Gamma-Lymphozyten ($p < 0.01$) und eine signifikante Erhöhung der Phagozytoseleistung der Granulozyten ($p < 0.01$) beobachtet.

Hasik et al. [44] berichten von einer komparativen Studie zwischen Padma 28 und Padma 137. Padma 137 ist ebenfalls eine Rezeptur aus der überlieferten Rezeptesammlung der Familie Badmajev und beinhaltet 18 verschiedene Arzneidrogen. 44 Personen (29 Männer 15 Frauen) mit der Diagnose eines duodenal Ulkus aufgrund klinischer Symptome und eines endoskopischen Befunds wurden in die Studie eingeschlossen. In der Padma 28 Gruppe konnte nach vierwöchiger Behandlung bei 43.5% (38% in der P137 Gruppe) der Probanden weder klinisch noch endoskopisch ein Ulkus nachgewiesen werden. Weitere 3.5% (57% in der P137 Gruppe) zeigten eine Verbesserung des klinischen Zustandes, die auch durch eine Kontrollendoskopie bestätigt wurde. 13% (4.7% in der P137 Gruppe) zeigten keine Veränderungen.

Die Arbeit von Korwin-Piotrowska et al. [27] untersucht 50 Patienten mit Multipler Sklerose in einer RCT. Die Therapie wurde über 52 Wochen geführt und die Wirksamkeit anhand klinischer Befunde (Anzahl Attacken, Dynamik der Symptome nach einer Attacke), sowie neurologischer Parameter (visuell

und akustisch evozierte Potentiale) beurteilt. Die Behandlung mit Padma 28 führte in 44% der Fälle zu einer klinischen Verbesserung, im Gegensatz zur Placebogruppe, wo sich der Zustand in 40% der Fälle verschlechterte.

Eine komparative Studie von Brzosko et al. [29] verglich die Wirksamkeit von Padma 28 bei Patienten mit juveniler chronischer Arthritis (JCA/ M. Still) mit jener einer Therapie mit Thymusextrakt. Die Daten der 19 Patienten (5 Jungen 14 Mädchen, Alter: 5-17 Jahre) mit einer JCA im Stadium II und III nach ELVAR Kriterien wurden mit jenen von 10 gesunden und 10 sich in Remission befindlichen Kindern verglichen. Evaluiert wurde anhand des Ritchie Index, der Anzahl geschwollener Sehnen und Gelenke, sowie anhand einer vierstufigen Schmerzskala. Gleichzeitig wurde die Laborwerte für Blutsenkungs-geschwindigkeit, Blutbild, IgM- IgG- IgA-Spiegel und Serumprotein untersucht. Von den 12 Kindern, die mit Padma 28 behandelt wurden, wiesen 10 (83.3%) keine Schwellungen mehr auf. Bei den 7 Kindern, die mit Thymusextrakt behandelt wurden, zeigten 6 (85.7%) dieselbe Verbesserung. Bei den Blutwerten wurde in beiden Gruppen eine Annäherung an die Kontrollgruppe beobachtet.

Schleicher [37] behandelte in einer Pilotstudie 15 HIV positive Patienten im Stadium des Pre-AIDS über 24 Wochen mit Padma 28. Gemessen wurde in dieser Zeit die Entwicklung der Lymphozytensubpopulationen, sowie die Phagozytoseaktivität und Aktivierung der Monozyten, Granulozyten und T-Lymphozyten. Dabei konnte eine Stabilisierung der T-Helferzellpopulation, sowie eine deutliche Zunahme der Aktivierten T-Lymphozyten, wie auch eine Zunahme der Phagozytoseleistung der Mono- und Granulozyten festgestellt werden. Die Menge der gesamten T- und B-Lymphozyten wurde jedoch nicht signifikant beeinflusst.

Tab. 8: Klinische Studien mit Padma 28 bei infektiös und immunologisch bedingten Erkrankungen.

Referenz	Indikation	Design (Jadad)	Patientenzahl	Intervention	Zielparameter	Ergebnisse (Signifikanz)	Dropouts	UE
Füllmann 2006 [23]	Zahn pulpitis	offene Studie (-)	Se=k.A. V=53; A=49	2 W 2x2 T/d	1. beschwerdefrei, keine weitere Behandlung nötig	1. 81% nach 2 Mt. (k.A.)	4 lehnten Einnahme ab (k.A.)	keine beobachtet
Gładysz et al. 1993 [25]	CAH-B	un-kontrollierte Studie (-)	Se=k.A. V=34 A=34	48 W 3x2 T/d	1. Serumwerte: HBV-DNA, HBeAg, HBsAg, anti-HBs, anti-HBe 2. Bilirubin, AST, Gallensäure	1. 6 (17.6%) eliminierten die Parameter, 4 mit Serokonversion zu anti HBe und anti HBs. 2. Verb. der Parameter bei 76.5% d.P. (k.A.)	keine	k.A.
Brzoso. Jankowski 1992 [40]		retrospektive Studie (-)	Se=k.A. Erw.=126 Kinder=52 A=178	104 W 3x2 T/d	1. biochemische Messgrößen und T-Lymphozyten Subpopulation	1. 90% biochemische Messgrößen normalisiert und T-Lymphozyten Population verbessert (k.A.)	k.A.	k.A.
Brzoso et al. 1982 [47]		Pilotstudie (-)	Se=k.A. V=10; A=8	24 – 48 W 3x2 T/d	1. HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNA	1. 2 Patienten "eliminierten" die HBV Infektion (keine Erklärung) 6 Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe (k.A.)	k.A.	k.A.
Jankowski et al. 1992 Teil 1 [41]		offene Studie (-)	Se=k.A. V=305 A=305	10 W 3x1 T/d (3x ½ T/d wenn <3 a)	1. fünfstufige Effektskala	1. 45.2% gut bis sehr guter Effekt (k.A.) 1.6% Verschlechterung (k.A.) 25.4% kein Effekt (k.A.)	keine	keine
Jankowski et al. 1992 Teil 2 [41]	Chronisch rezidivierende Infekte bei Kindern	CT (-)	Se=305 V=48 K=10 ; A=56	10 W V=3x1 T/d K=keine	1. Lymphozyten Subpopulation 2. CD4/CD8 Quotient	1. Normalisierung (k.A.) 2. Normalisierung (k.A.)	2 keine Angabe der Ursache	keine
Jankowski et al. 1991 [28]		CT (-)	Se=k.A. V=19 K=10 A=29	4 W V=3x1 T/d K=keine 2 Wochen 3x1 T/d	1. SBA des Blutserums gegen E. coli und Salmonella Typh. Stämme	V= Erhöhung bei 85% d.P. (k.A.), kein Effekt bei 15.7% d.P. (k.A.) K= keine Veränderung (k.A.)	keine	k.A.
Mansfield 1988 [42]		CT (-)	Se=k.A. V=218 K=205 A=420	6 W V=3x1 T/d K=keine	1. klinische Beurteilung 2. Blutsenkung, Blutbild, Serum-Immunglobuline	1. ns 2. ns	3 verweigerten die Einnahme wegen des bitteren Geschmacks.	keine Nebenerscheinungen, Unverträglichkeitsreaktionen oder Interaktionen beobachtet
Prusek et al. 1987 [43]		komparative Studie (-)	Se=k.A. Lev=23 TFX=10 BrV=29 P28=30 KK=25, K=20 A=137	P28=4 W 3x1 T/d andere Gruppen verschiedene Therapie-dauer und Dosierungen	1. Frequenz der Erkrankungen in den folgenden 9 Mt.	1. Lev und TFX Gruppe schnitten am besten ab. Von der P28 Gruppe zeigten 6 eine signifikante Verbesserung des klinischen Zustandes (k.A.)	keine	k.A.
Jankowski et al. 1986 [33]	Duodenal Ulcera	Pilotstudie (-)	Se=k.A. V=61 A=61	4 W 3x1 T/d 2 W Pause 2 W 3x1 T/d (3x ½ T/d bei <3a)	1. fünfstufige Effektskala bei Beobachtung über 9 Mt. 2. bei 44 Kindern immunologische Tests, teilweise kontrolliert durch Vergleichsgruppe gesunder Kinder	1. 78.4% klinisch positiv beeinflusst (k.A.) 2. Abnahme der T-Gamma-Lymphozyten (p<0.01); Erhöhung der Phagozytoseleistung der Granulozyten (p<0.01)	keine	keine Nebenwirkungen oder Verschlechterung des klinischen Zustandes beobachtet
Hasik et al. 1992 [44]		komparative Studie (-)	Se=k.A. P28=23 P137=21; A=44	4 W P28=3x2 T/d P137=3x2 T/d	1. endoskopischer Befund und klinische Symptomatik	1. P28 Heilung bei 43.5% d.P. (k.A.) P137 Heilung in 38% d.P. (k.A.)	k.A.	gute Toleranz, teilweise vor dem Essen schlechter verträglich
Korwin-Plotrowska et al. 1992 [27]		RCT (0)	Se=k.A. V=50 P=50; A=100	52 W V=3x2 T/d P=3x2 T/d	Fokus auf Anzahl der Attacken, Dynamik der Symptome nach einer Attacke sowie neurologische Symptome	V=Verbesserungen in 44% d.P. (k.A.) P=Verschlechterung in 40% d.P. (k.A.)	k.A.	keine beobachtet, Verträglichkeit als exzellent bewertet
Brzoso et al. 1991 [29]		komparative kontrollierte Studie (-)	Se=19 P28=12 ThE=7 K=20	P28=6 W 2-4 T/d ThE=4 W 1x1 Z/d Ko=keine	1. Skala zur Beurteilung der Schwellungen und Schmerzen sowie Morgen-StEIFigkeit der Gelenke 2. Laborwerte: BSR, Routine Blutwertbestimmung und Serum Protein, IgG, IgM, IgA, CD3, CD4, CD8	1. 83.3% (P28) bzw. 85.7% (ThE) beschwerdefrei (k.A.) 2. Verbesserung der Laborwerte Richtung Kontrollgruppe (k.A.)	k.A.	keine Nebenwirkungen beobachtet
Schleicher 1990 [37]	HIV	offene Pilotstudie (-)	Se=k.A. V=15; A=15	24 W V=3x3 T/d P28	1. Lymphozyten Subpopulationen 2. Aktivierung und Phagozytoseleistungssteigerung	1. Stabilisierung (k.A.) 2. Erhöhung (k.A.)	k.A.	k.A.

A= Analysiert; a= Jahr; BrV= Broncho-Vaxom; CAH= Chronisch Aktive Hepatitis; CT= Controlled Trial, d= Day; d. P.= der Patienten; Erw.= Erwachsene; k.A.= keine Angaben; KK= Kur Klinik; K= Kontrolle; Lev= Levamisol; ns= not significant; P28= Padma 28; P137= Padma 137; Ri= Ribomunyl; SBA= Spontaneous Bactericidal Activity; Se= Screening; T= Tablette; TFX= Calf Thymus Extract; ThE= Thymus Extrakt; UE= Unerwünschte Ereignisse; V= Verum; W= Wochen; Z= Zäpfchen

4. Diskussion

Dieser systematische Review aller klinischen Studien mit Padma 28 zeigt folgendes Ergebnis. Die höchste Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit fand sich für die Behandlung der Claudicatio intermittens (CI) im Stadium II n. F. Das Symptom der CI ist eine Folge der PAVK. Für die Behandlung der PAVK gibt es bislang keinen allgemein akzeptierten "Goldstandard". Die Therapie setzt sich meist aus verschiedenen Interventionen zusammen, wie Änderung der Lebensweise (z.B. Rauchentwöhnung, vollwertige Ernährung, physisches Training), medikamentösen Behandlungsstandarts und invasiven Methoden als ultima Ratio. Zusätzlich ist die Kontrolle und Behandlung von möglichen Komorbiditäten vor allem im Rahmen der Atherosklerose als systemische Erkrankung (Hypertonie und Dyslipidämie) oder anderen im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom stehenden Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) ein wichtiger Faktor der Therapie. Die Analyse der Einzelstudien zur Behandlung der CI mit Padma 28 in diesem systematischen Review wird vor allem durch das Ergebnis einer Metaanalyse gestützt. Sie zeigt nicht nur eine statistische Signifikanz der MWD allgemein, sondern auch klinische Relevanz im Zielkriterium der Erhöhung der MWD um mehr als 100 m, welches von 18.2% der Patienten erreicht wurde ($p < 0.001$, NNT= 6.2). Das Ergebnis liegt über den Resultaten von Studien über Rauchentwöhnung, der Behandlung mit Extrakten aus Ginko biloba oder vasoaktiven Substanzen (Pentoxifylline, Naftidrofuryl) [48], ist jedoch kleiner als die Ergebnisse aus Studien zum Gehtraining. Die Sicherheitsanalyse zeigt für Padma 28 ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil (Vergl. Tab. 5).

Bezüglich der Studienlage von Padma 28 bei der PAVK ergeben sich einige Überlegungen. Die PAVK ist definiert als eine stenosierende und okkludierende Veränderung der Aorta und Extremitätenarterien, wobei mehr als 95% der Fälle durch Atherosklerose verursacht werden. Ein ähnlicher Wirkmechanismus wie bei der PAVK muss auch für die beobachteten Effekte bei den anderen atherosklerotisch bedingten Erkrankungen (ischämischer Hirnschlag, intellektuelle Beeinträchtigung infolge Arteriosklerose, Angina pectoris) und bei den Fettstoffwechselstörungen erwogen werden. Die Ergebnisse der Studien zur Angina pectoris sind insofern interessant, als dass Patienten mit einer

PAVK im Stadium II häufig auch eine koronare Gefässsstenose aufweisen [50]. Die Atherosklerose ist ein komplexer Prozess, der die Anhäufung von oxidiertem Cholesterin in der Gefässwand beinhaltet und dadurch einen entzündlichen Prozess in Gang setzt, der zu Intimaverdickung, Stenosierung und schliesslich zur Okkludierung führt [51]. Hauptursachen dafür sind Nikotinabusus, Übergewicht, Bewegungsarmut, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie [51]. Die Diskussion der Hypothese oxidativer Veränderungen bei der Atherosklerose wirft zwar noch viele Fragen auf [5], aber es ist vorstellbar, dass die verschiedenen biologisch aktiven Inhaltsstoffe (Tannine, Flavonoide, Eugenol, natürlicher Kampfer [8]) in Padma 28 mit ihren antioxidativen (Hemmung der Lipidoxidierbarkeit [7]), und immunmodulierenden Eigenschaften (Beeinflussung der Lymphozytensubpopulationen [40] [33] [41] [37], Beeinflussung der spontanen bakteriziden Aktivität von Granulozyten [28], Beeinflussung des Zytokinnetzwerks [7]) das entzündliche und oxidative Geschehen bei der Atherosklerose als Summe vieler kleiner Effekte im Sinne eines Multi-Target Mechanismus günstig beeinflussen können. Hinzu kommt speziell bei der CI die in experimentellen Studien gezeigte Eigenschaft, die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS), wie sie sich im ischämischen Muskel bei der CI bilden, einzudämmen und damit Gewebeschäden zu verringern [7]. Ein Multi-Target Mechanismus würde einerseits der multikausalen Ätiologie der Erkrankung entsprechen, andererseits aber auch dem therapeutischen Ansatz der Tibetischen Medizin, mit Kombinationspräparaten zu behandeln [52].

Aus Sicht der Tibetischen Medizin haben Patienten mit atherosklerotischen Veränderungen verallgemeinernd ein Übergewicht an Hitze (ein Charakteristikum von “mKhris pa” = Abbau, Galle) und einen Mangel an Bewegung (“rlung” = Wind, Bewegung, Transport) [15]. Hitze könnte man daher als die inflammatorische bzw. immunologische Komponente des atherosklerotischen Geschehens ansehen. Den Mangel an “rlung” gleichermassen als Mangel an Transport und Bewegung im Fettstoffwechsel, wie auch als Mangel an körperlicher Aktivität. Gabur 25, die Urrezeptur von Padma 28, wird denn auch dem entsprechend in der tibetischen Medizin zur “Kühlung” und Rückführung exzessiver “Hitze” in einen Balancezustand, vor allem bei chronischen Erkrankungen angewandt [19].

Die weiteren Ergebnisse des systematischen Reviews ergeben folgendes Bild: In keinem der anderen Gebiete besteht ausreichende Evidenz für eine abschliessende Beurteilung der Wirksamkeit. Am breitesten ist die Datenlage bei Kindern mit chronisch rezidivierenden Infekten. Zwei Studien von Jankowski et al. [33] [41] berichten von einer Abnahme der Infektfrequenz nach Behandlung mit Padma 28. Die kontrollierte Studie von Mansfeld [42] bestätigt diesen Effekt jedoch nicht. Alle Studien weisen methodische Mängel auf.

Der Ansatz, im Rahmen einer offenen Studie bei unklaren Fällen von Zahnpulpitiden eine Behandlung mit Padma 28 zu versuchen [23], liefert aufgrund der damit möglicherweise unnötigen Wurzelbehandlung und aufgrund des vorteilhaften Sicherheitsprofils von Padma 28 Ergebnisse, deren Überprüfung in einer kontrollierten Studie sinnvoll sein könnte.

Die durchgeführten Studien bei den Indikationen CAH-B, MS, Ulcus duodeni, JCA und HIV sind eher als Ansatz für die Untersuchung der Erweiterung möglicher therapeutischer Bereiche zu sehen. Sie sind eher von historischem Interesse und weisen methodische Mängel und teilweise unzureichende Angaben auf, die keine abschliessende Beurteilung ermöglichen.

5. Literaturverzeichnis

-
- ¹ Saller R, Kristof O, Reichling J. Padma 28 – ein traditionelles und modernes Phytotherapeutikum. Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin 1999;11:28-37.
- ² Documed [database on the Internet]. Basel: Documed Ag Basel. [cited 2007 Sep 28]. Available from: <http://www.kompendium.ch/>.
- ³ World Health Organisation [homepage on internet]. Genf: [cited 2007 Sep 28]. Medicines Departments; [About 1 screen]. Available from: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/index.html>.
- ⁴ Saller R, Reichling J. Phytotherapie. In: Melchart D, Brenke R, Dobos G, Gaisbauer M, Saller R, editors. Naturheilverfahren: Leitfaden für die ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung. Stuttgart: Schattauer; 2002. p. 180-230.
- ⁵ Melzer J, Brignoli R, Saller R. Wirksamkeit und Sicherheit von Padma 28 bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Forsch Komplementarmed 2006;13 Suppl 1:28-30.
- ⁶ Csermely P, Agoston V, Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. Trends Pharmacol Sci 2005;26:178-182.
- ⁷ Ueberall F, Fuchs D, Vennos C. Das anti-inflammatorische Potential von Padma 28 – Übersicht experimenteller Daten zur antiatherogenen Wirkung und Diskussion des Vielstoffkonzepts. Forsch Komplementarmed 2006;13 Suppl 1:7-13.
- ⁸ Samochowiec L, Wieland E. Theoretische, chemische und pharmakodynamische Untersuchungen an Padma 28. Polbiopharm Reports 1983;20:3-34.
- ⁹ Schwabel H. A question of how West should meet East. Tibetan Review 1998;1:15-17.
- ¹⁰ Kowalewski K. Vladimir Badmajeff, Tibetan Doctor in Europe. Jour Res Ind Med 1973;8:101-110.
- ¹¹ Khenrab G, Koelliker S. Tibetische Medizin: Eine Einführung in Geschichte, Philosophie, Heilpraxis und Arzneimittelkunde. 1. Auflage. Baden: AT Verlag; 2007.
- ¹² Parfionovic Y, Dorje G, Meyer F. Klassische tibetische Medizin: Illustrationen und Kommentare zur Abhandlung Blauer Beryll von Sangye Gyamtso. 1. Auflage. Bern: Huber Verlag; 1996.
- ¹³ Donden Y. Health Through Balance: An Introduction to Tibetan Medicine. 1st ed. Dehli: Motilal Banarsidass Publishers; 1986.
- ¹⁴ S.H. Tenzin Gyatso 14. Dalai Lama. Tibetische Heilmittel bei chronischen Erkrankungen. Forsch Komplementarmed 2006;13 Suppl 1:Geleitwort.
- ¹⁵ Schwabel H, Geistlich S, McHugh E. Tibetische Arzneimittel in Europa: Historische, praktische und regulatorische Aspekte. Forsch Komplementarmed 2006;13 Suppl 1:1-6.
- ¹⁶ Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA. Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-72.
- ¹⁷ Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
- ¹⁸ Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. A new journal to help doctors identify the information they need. BMJ 1995;310:1085-1086.
- ¹⁹ Brunner-La Rocca HP, Schindler R, Schlumpf M, Saller R, Suter M. Effect of the Tibetan herbal preparation PADMA 28 on blood lipids and lipid oxidisability in subjects with mild hypercholesterinaemia. VASA 2005;34:11-7.
- ²⁰ Drabaek H, Mehlsen J, Himmelstrup H, Winther K. A botanic compound, Padma 28, increases walking distance in stable intermittent claudication. Angiology 1993;44:863-7.
- ²¹ Schrader R, Nachbur B, Mahler F. Effects of the Tibetan herbal preparation Padma 28 in intermittent claudication. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1985;115:752-6.
- ²² Winther K, Kharazmi A, Himmelstrup H, Drabaek H, Mehlsen J. PADMA-28, a botanical compound decreases the oxidative burst response of monocytes and improves fibrinolysis in patients with stable intermittent claudication. Fibrinolysis 1994;8 Suppl 2:47-9.
- ²³ Fulleman F. Padma 28 in the treatment of chronic dental pulpitis: An observational case study in 49 patients. Forsch Komplementarmed 2006;13 Suppl 1:28-30.
- ²⁴ Sallon S, Beer G, Rosenfeld J, Anner H, Volcoff D, Ginsberg G, et al. The efficacy of Padma 28, a herbal preparation, in the treatment of intermittent claudication: a controlled double-blind pilot study with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. Journal of Vascular Investigation 1998;4:129-136.
- ²⁵ Gladysz A, Juszczak J, Brzosko WJ. Influence of Padma 28 on patients with chronic active hepatitis B. Phytother Res 1993;7:244-7.

- ²⁶ Samochowiec J, Palacz A, Bobins W, Lisiecka B. Oscillating potentials of electroretinogram in the evaluation of the effects of Padma 28 on lipid metabolism and vascular changes in human. *Phytother Res* 1992;6:200-4.
- ²⁷ Korwin-Piotrowska T, Nocon D, Stankowska-Chomicz A, Starkiewicz A, Wojcicki J, Samochowiec L. Experience of Padma 28 in multiple sclerosis. *Phytother Res* 1992;6:133-6.
- ²⁸ Jankowski S, Jankowski A, Zielinska S, Walczuk M, Brzosko WJ. Influence of Padma 28 on the spontaneous bactericidal activity of blood serum in children suffering from recurrent infections of the respiratory tract. *Phytother Res* 1991;5:120-3.
- ²⁹ Brzosko WJ, Jankowski A, Prusek W, Ollendiek H. Influence of Padma 28 and the thymus extract on clinical and laboratory parameters of children with juvenile chronic arthritis. *J Immunother* 1991;7:143-7.
- ³⁰ Split W, Szydlowska M, Brzosko WJ. The estimation of the action of Padma-28 in the treatment of ischaemic brain stroke. *Eur J Neurol* 1998;5 Suppl 1:9.
- ³¹ Smulski HS, Wojcicki J. Placebo-controlled, double-blind trial to determine the efficacy of the Tibetan plant preparation Padma 28 for intermittent claudication. *Alternat Ther Health Med* 1995;1:44-9.
- ³² Samochowiec L, Wojcicki J, Kosmider J, Dadej R, Smulski H. Wirksamkeitsprüfung von Padma-28 bei der Behandlung von Patienten mit chronischen arteriellen Durchblutungsstörungen Teil 1. *Herba Polonica* 1987;33:29-41.
- ³³ Jankowski A, Drabbik E, Szyszko Z, Stasiewicz W, Brzosko WJ. Treatment with Padma 28 of children with recurrent infections of the respiratory tract. *Therapiewoche Schweiz* 1986;2:25-32.
- ³⁴ Bommeli C, Bohnsack R, Kolb C. Praxiserfahrung mit einem Vielstoffpräparat aus der tibetischen Heilkunde. Retrospektive Fallstudie mit 147 Erfahrungsberichten. *Erfahrungsheilkunde* 2001;11:745-56.
- ³⁵ Samochowiec L, Wojcicki J, Kosmider K, Dadej R, Smulski H. Wirksamkeitsprüfung von PADMA 28 bei der Behandlung von Patienten mit chronischen arteriellen Durchblutungsstörungen Teil 2. *Polbiopharm Reports* 1987;22:3-15.
- ³⁶ Hürlimann F. Eine lamaistische Rezeptformel zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Schweizerische Rundschau Medizin (PRAXIS)* 1978;67:1407-9.
- ³⁷ Schleicher P. Wirkung von Padma 28 auf das Immunsystem bei Patienten mit Acquired Immunodeficiency Syndrom im Stadium des Pre-Aids. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 1990;2:58-62.
- ³⁸ Panjwani HK, Brzosko WJ. Influence of selected immunocorrecting drugs on intellectual function of the brain due to arteriosclerosis. *Nowiny Lekarskie (Medical News)* 1998;5:665-70.
- ³⁹ Wojcicki J, Samochowiec L. Controlled double-blind study of PADMA 28 in angina pectoris. *Herba Polonica* 1986;27:107-14.
- ⁴⁰ Brzosko WJ, Jankowski A. PADMA 28 bei chronischer Hepatitis B: Klinische und immunologische Wirkungen. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 1992;4 Suppl 1:13-14.
- ⁴¹ Jankowski A, Jankowska R, Brzosko WJ. Behandlung infektanfälliger Kinder mit Padma 28. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 1992;4 Suppl 1:22-3.
- ⁴² Mansfeld HJ. Beeinflussung rezidivierender Atemwegsinfekten bei Kindern durch Immunostimulation. *Therapeutikon* 1988;2:707-12.
- ⁴³ Prusek W, Jankowski A, Radomska G, Wieczorek E, Podowysocka M. Immunostimulation in recurrent respiratory tract infections therapy in children. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 1987;35:289-302.
- ⁴⁴ Hasik J, Klinkiewicz H, Linke K, Stachowiak Cz, Korynkiewicz M, Brzosko WJ. Effectiveness of duodenal ulcer disease treatment by PADMA 28. *Nowiny Lekarskie (Medical News)* 1992;2:40-44.
- ⁴⁵ Sommoggy S, Schleicher P. Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) mit Padma 28. Teil I: Klinische und Immunologische Wirkung von PADMA 28 beim Patienten mit PAVK im Stadium II a+b nach Fontaine. Personal communication, Dept. of Vascular Surgery, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München 1990; June 26.
- ⁴⁶ Wojcicki J, Samochowiec L, Dolata Cz. Treatment of Angina pectoris with Padma 28. *Polbiopharm Reports* 1983;20:35-41.
- ⁴⁷ Brzosko WJ, Badmajew W, Plachcinska J, Dabrowski M, Dabrowska B, Loch T. PADMA 28 a new drug for patients with HBsAg positive or negative chronic aggressive hepatitis. *Hepatology Rapid Literature Review* 1982;8: Memo-H-1971.
- ⁴⁸ Melzer J, Brignoli R, Diehm C, Reichling J, Do DD, Saller R. Treating intermittent claudication with Tibetan medicine Padma 28: does it work? *Atherosclerosis* 2006;189:39-46.
- ⁴⁹ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.

⁵⁰ Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-83.

⁵¹ Boecker W, Denk H, Heitz PhU. Pathologie. 3. Auflage. München: Urban & Fischer (Elsevier); 2004.

⁵² Saller R. Tibetische Heilmittel bei chronischen Erkrankungen. *Forsch Komplementarmed* 2006;13(Suppl. 1):VII-VIII.